

Aus der Klinik für Anaesthesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

Der Zeitverlauf von expiratorischen
Propofolkonzentrationen während
verschiedener Einleitungsregime -
eine Untersuchung mittels Ionen-Molekül-
Reaktion Massenspektrometrie

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Dirk Wiepcke
aus Sigmaringen
2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Schelling

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Udo Walther
Priv. Doz. Dr. Martin Kleen

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. C. Hornuß

Dekan: Prof. Dr.med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 21.11.2013

Meiner lieben Familie

Inhalt

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
EINLEITUNG	7
ZIELE UND FRAGESTELLUNG	13
HYPOTHESEN	14
STUDIENDESIGN	15
<i>Patienten</i>	15
<i>Einschlusskriterien</i>	16
<i>Ausschlusskriterien</i>	16
<i>Studienkonzeption</i>	16
<i>Studienprotokoll</i>	16
<i>Material</i>	18
<i>Propofol</i>	18
<i>Methoden</i>	19
<i>Massenspektrometer</i>	19
<i>Bispektraler Index</i>	24
<i>Messung von Propofol im Atemgas</i>	25
<i>Systematik der Messungen</i>	25
<i>Atemweg</i>	26
<i>Auswertung der Daten</i>	27
<i>Identifikation von end-expiratorischen Messwerten</i>	27
<i>Statistik</i>	28
ERGEBNISSE	29
<i>Nicht auswertbare Fälle</i>	38
DISKUSSION	39
<i>Pharmakokinetik</i>	42
<i>Pharmakodynamik</i>	47
SCHLUSSFOLGERUNG	49
AUSBLICK	50
ZUSAMMENFASSUNG	52
LITERATURVERZEICHNIS	55

TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	60
DANKSAGUNG	62

Abkürzungsverzeichnis

AEP	Akustisch evozierte Potentiale
BIS	Bispektraler Index
EEG	Elektroenzephalografie
ELV	Ein-Lungen-Ventilation
eV	Elektronenvolt
FAAH	fatty acid amid hydrolase
GABA	Gamma Aminobuttersäure
GC-MS	Gas-Chromatographie Massenspektrometer
HWZ	Halbwertszeit
ID	Innendurchmesser [mm]
IMR-MS	Ionen-Molekül-Reaktion Massenspektrometer
MAK	Minimale Alveoläre Konzentration
ppb	parts per billion
Propofol 163	Propofolfragment mit 163 Dalton Molekülmasse
Propofol 178	Propofolfragment mit 178 Dalton Molekülmasse
PTR-MS	Protonen-Transfer-Reaktion Massenspektrometer
SEM	standard error of means
TCI	target controlled infusion
VOC	volatile organic compound

Einleitung

Der Zahnarzt William T.G. Morton legte im Jahre 1846 am Massachusetts General Hospital in Boston (USA) mit der ersten öffentlich durchgeführten Äther-Anästhesie den Grundstein für die moderne operative Medizin. Der 20-jährige Patient, ein schwindsüchtiger Buchdrucker namens Gilbert Abbott, hatte sich dabei einem Eingriff unterzogen, bei dem eine Halszyste entfernt werden sollte. Er berichtete im Anschluss an den nur 5-minütigen Eingriff, zwar keine Schmerzen gehabt, jedoch undeutliche Laute und ein schabendes Geräusch wahrgenommen zu haben¹. Somit war Abbott nicht nur der erste jemals anästhesierte, sondern auch der erste Patient mit dokumentierter, intraoperativer Wachheit. Dies verwundert allerdings kaum, denn die korrekte Dosis für das Anästhetikum war damals nicht bekannt und bis heute bleibt das korrekte Dosieren von Anästhetika eine große Herausforderung.

Während jeder Narkose muss es stets Ziel des Narkosearztes sein, den Patienten „auf der Welle der Pharmakologie“ reiten zu lassen – also die Plasmakonzentration des Anästhetikums genau an den Punkt zu dosieren, an dem die Wirkung optimal und die Nebenwirkungen geringstmöglich sind.

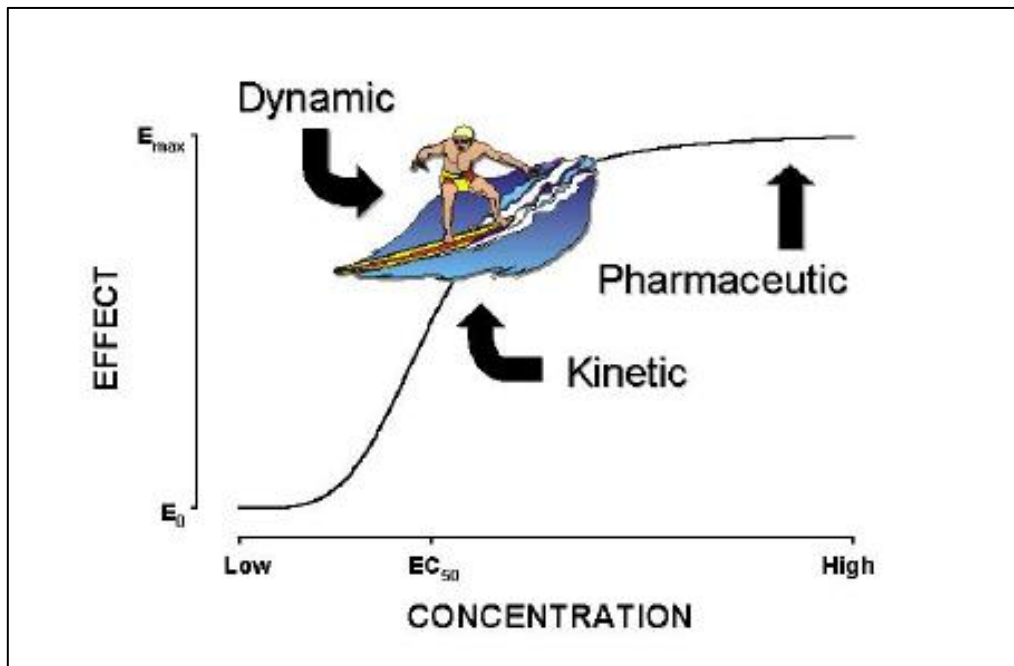


Abb. 1 Konzentrations-Effekt-Beziehung aus pharmakokinetischer/-dynamischer Sicht.
Quelle: Egan, ASA Refresher Course Lecture, Chicago, 2006

Symbolisch veranschaulicht die Abbildung 1 diesen Zustand. Auf der Ordinate wird der Effekt, d.h. der Grad der Narkosetiefe, und auf der Abszisse die entsprechende Konzentration des Narkosemedikaments im Blutplasma des Patienten dargestellt. Die Position des Surfers steht auf dem idealen Punkt der sigmoidal verlaufenden Kurve der Dosis-Wirkungs-Beziehung.

In der Praxis bedeutet dies, dass die Tiefe der Narkose bei derart geführten Narkosen ideal ist, denn die Nebenwirkungen sind dabei auf die geringste mögliche Wahrscheinlichkeit reduziert, das Rückführen des Patienten in den Zustand der Wachheit nach der Operation wird in kürzest möglicher Zeit ermöglicht. Das postoperative Ergebnis hinsichtlich Schmerz und Erholung ist bei diesen Patienten deutlich verbessert².

Grundsätzlich zeigen Medikamente bei höherer Dosierung außer der beabsichtigten jeweiligen Wirkung, zunehmend unerwünschte Nebenwirkungen. Daraus lässt sich ableiten, dass dem Patienten eine höher als notwendig dosierte Medikamentenzufuhr unter Umständen Schaden zufügen könnte. Unterdosierte Medikamente können zur oben

erwähnten intraoperativen Wachheit führen. Dieses Phänomen wird oftmals auch als Awareness bezeichnet. Awareness bleibt für Betroffene in den meisten Fällen folgenlos, kann aber durchaus zu schwerwiegenden Folgen führen, wie beispielsweise akuten Belastungsreaktionen oder posttraumatischen Belastungsstörungen^{3,4}. Ziel einer jeden Narkose sollte es also stets sein, ein optimales Niveau der Narkosetiefe anzustreben.

Die Abschätzbarkeit der Narkosetiefe für volatile (gasförmige) Anästhetika wurde mit der Einführung des Konzepts der minimalen alveolären Konzentration (MAK) im Jahre 1965 durch Merkel und Eger⁵ entscheidend verbessert. Bei der Bestimmung der MAK wird die Konzentration des jeweiligen Narkosegases in der Ausatemluft des Patienten gemessen. Die MAK beschreibt die anästhetische Potenz der Inhalationsnarkotika. Allgemein gebräuchlich ist die MAK₅₀, die definiert ist als die alveoläre Konzentration eines Inhalationsnarkotikums, bei der 50% aller Patienten auf einen Hautschnitt nicht mehr mit Abwehrreaktionen reagieren⁵.

Alternativ zu den Inhalationsanästhetika steht Propofol als intravenös zu verabreichendes Anästhetikum zur Verfügung. Propofol ist in der heutigen klinischen Praxis sehr gebräuchlich. Die klinisch relevanten Vorteile, wie ein geringeres Auftreten von Übelkeit und Erbrechen⁶, die vermehrt positiven Träume⁷, die nicht vorhandene Kontamination von Operationssaal und Aufwachraum⁸ und ökonomische Überlegungen lassen den Einsatz von Propofol als sinnvoll erscheinen, obgleich die richtige Dosierung des Medikaments eine ungleich höhere Herausforderung als bei volatilen Anästhetika darstellt.

Die Dosierung von Propofol erfolgt gewöhnlich gewichtsadaptiert. Zur Überwachung der Narkosetiefe stehen verschiedene Methoden der EEG-Interpretation zur Verfügung. Alle dafür gebräuchlichen Geräte beruhen auf dem Funktionsprinzip, die Gehirnaktivität anhand von EEG-Signalen zu analysieren und die Narkosetiefe als einfachen Vergleichswert (engl. Score) darzustellen.

Daneben können allgemein klinisch beobachtbare Zeichen wie die Interpretation des PRST-Scores⁹, Sinusarrhythmien oder Herzfrequenzveränderungen Hinweise auf eine unzureichende Narkosetiefe liefern, intraoperative Wachheit können sie aber nicht sicher vorhersagen^{9,10}.

Für mit Propofol geführte Narkosen gibt es bislang keine Messmethode, die individuell patientenbezogene Informationen über den Grad der Hypnose liefern könnte. Abhilfe könnte hier die Messung der Konzentration von Propofol in der Ausatemluft des Patienten schaffen.

Propofol geht über die Lunge in die Ausatemluft über und kann dort in minimalen Konzentrationen (wenige ppb) detektiert werden¹¹⁻¹⁴.

Die Möglichkeit des Nachweises von Propofol in der Atemluft wurde initial im Jahre 2003 in Einzelstudien am Menschen erkannt. Mit Hilfe eines Protonen-Transfer-Reaktion Massenspektrometers (PTR-MS) untersuchten Harrison et al. die Ausatemluft von Patienten und entdeckten hierbei die Möglichkeit, Propofol (in Analogie zu den volatilen Anästhetika) im Atemgas zu detektieren¹¹.

2007 zeigten Hornuss et al. erstmalig den direkten Zusammenhang zwischen Propofolspiegeln im Blutplasma und Propofol im Atemgas für Zeitpunkte stabiler Plasmaspiegel¹². Arterielle Blutproben dienten der Bestimmung der Propofol-Plasmakonzentrationen, ein Ionen-Molekül-Reaktion Massenspektrometer (IMR-MS) wurde als Messinstrument für die Analyse des Atemgases genutzt.

Weitere Studien konnten später einen direkten Zusammenhang zwischen Blut- und Atemgaskonzentrationen von Propofol während Zuständen stabiler Plasmakonzentrationen unter Verwendung von kontinuierlichen und diskontinuierlichen Messverfahren zeigen^{12,14,15}. Diese Erkenntnis lässt vermuten, dass eine Erfassung des abgeatmeten Propofols dazu genutzt werden könnte, die Propofol-Plasmakonzentrationen während einer

Narkose in Echtzeit zu messen und den entsprechenden Propofoleffekt somit unmittelbar abschätzen zu können.

Die Plasmakonzentrationen von Propofol können sich aber während einer Narkose häufig ändern. Beispielsweise während der Narkoseeinleitung besteht kein stabiler Gleichgewichtszustand zwischen der Propofol-Plasmakonzentration und der Propofolkonzentration im Gehirn. Die Anpassung der Propofolkonzentrationen im Atemgas und dem Gehirn als Wirkort findet mit einem definierten zeitlichen Abstand gegenüber der entsprechenden Plasmakonzentration statt. Die Größenordnung dieses Abstands ist bislang unbekannt und beeinflusst die Nutzbarkeit der Methode zur Abschätzung der effektiven Plasmakonzentrationen maßgeblich (siehe Abb. 2). Idealerweise sollte eine Methode zur Abschätzung der Plasmakonzentration den Messwert direkt und ohne zeitliche Verzögerung darstellen können.

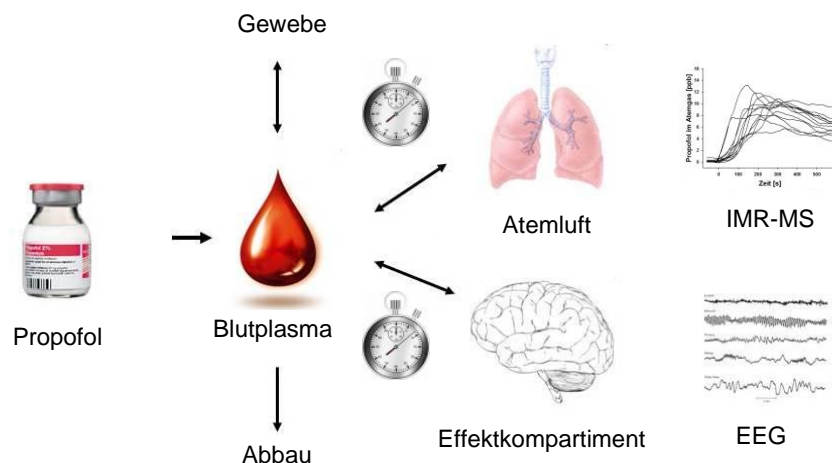


Abb. 2 Verteilung von Propofol nach Applikation.
Symbolische Darstellung der zeitlichen Abhängigkeit der Verteilung von Propofol aus dem Blutplasma in Atemluft und Gehirn als Effektkompartiment

Nur wenige Studien haben bislang die Fragestellung verfolgt, wie sich die Propofolkonzentrationen im Atemgas während sich ändernden Propofol-Plasmakonzentrationen verhalten und wie sich der dazugehörige Propofoleffekt in Verbindung bringen lässt. Weiterhin ist nicht bekannt, ob verschiedene Einleitungsregime den zeitlichen Verlauf des abgeatmeten Propofols beeinflussen.

In der vorliegenden Studie betrachteten wir den zeitlichen Verlauf der Konzentrationen von abgeatmeten Propofol während Narkoseeinleitungen unter Verwendung eines IMR-MS und verglichen diesen mit dem zeitlichen Verlauf zugehöriger Werte des BIS (Bispektraler Index).

Ziele und Fragestellung

Primäres Ziel der Studie war es, den Zeitverlauf der Propofolkonzentration im Atemgas mittels eines IMR-MS während verschiedener Narkoseeinleitungen zu untersuchen.

Wir bestimmten hierzu die Zeit zwischen der Injektion des Medikaments in die venöse Blutbahn und dem erstmaligen Auftreten eines Propofol-Signals im Atemgas, sowie die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Propofolkonzentration im Atemgas nach einer Bolusgabe, um die zeitliche Verzögerung zwischen Plasma- und Atemgaskonzentration abschätzen zu können.

Weiteres Ziel war der Vergleich des Zeitverlaufs der Atemgaskonzentration von Propofol mit dem Zeitverlauf des Propofoleffekts auf das prozessierte EEG. Dazu benutzten wir den BIS als Surrogatparameter für den hypnotischen Propofoleffekt und der Propofolkonzentration am Wirkort^{16,17}.

Hypothesen

1. Änderungen von Propofol-Plasmaspiegeln treten im Atemgas rasch in Erscheinung.
2. Die Propofolkonzentration im Atemgas folgt der Plasmakonzentration innerhalb einer klinisch nutzbaren Zeit.

Studiendesign

Patienten

Der Studie lag die Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Ludwig-Maximilians-Universität München (Protokoll Nr. 089/04) zu Grunde. Nach detaillierter Aufklärung und schriftlicher Einwilligung, untersuchten wir 65 Patientinnen und Patienten, wovon 36 gynäkologischen, 24 urologischen und 5 neurochirurgischen Eingriffen unterzogen wurden. Die demographischen Daten und die Geschlechterverteilung der einzelnen Patientenkollektive sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Studiengruppe	Geschlecht		Gesamt
	m	w	
Gruppe 1 (2,0 mg Bolus)	17	7	24
Gruppe 2 (2,5 mg Bolus)	5	17	22
Gruppe 3 TCI	0	19	19
Gesamt	22	43	65

Tab 1. Geschlechterverteilung der einzelne Gruppen

	Mittleres Alter	Standardabweichung
Gruppe 1 (2,0 mg Bolus)	60,3	13,5
Gruppe 2 (2,5 mg Bolus)	53,7	12,3
Gruppe 3 (TCI)	57,7	16,8

Tab 2. Mittleres Alter und Standardabweichung der einzelnen Gruppen

Einschlusskriterien

Alle Patienten entsprachen der ASA-Klassifikation I bis III¹⁸ und wurden elektiven Routineeingriffen unterzogen.

Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie galten eine bestehende Schwangerschaft, Substanzabhängigkeiten, pulmonale oder neurologische Erkrankungen oder nicht vorhandene Volljährigkeit.

Studienkonzeption

Patienten der Gruppe 1 (n=24) erhielten zur Narkoseeinleitung einen Propofol-Bolus von 2,0 mg pro Kilogramm Körpergewicht, Patienten der Gruppe 2 (n=22) einen Propofol-Bolus von 2,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht und in Gruppe 3 (n=19) erfolgte die Propofol-Verabreichung über eine TCI-Pumpe mit einer Plasma-Zielkonzentration von 6 µg/ml. Die Zuteilung zur jeweiligen Gruppe erfolgte nicht randomisiert. Die Auswahl der Methode erfolgte nach Maßgabe des narkoseführenden Anästhesisten.

Konnte während der Einleitungsphase durch die vom Studienprotokoll vorgegebene Propofolmenge keine ausreichende Narkosetiefe sichergestellt werden, so wurde Propofol adäquat nachinjiziert.

Studienprotokoll

Die Patienten erhielten Propofol (Propofol-Lipuro 1%, B.Braun, Melsungen, Deutschland) entweder als Bolus, der innerhalb von weniger als 10 Sekunden appliziert wurde, oder mittels einer TCI-Pumpe (Base Primea, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland), die im pharmakokinetischen Modell nach Marsh et al.¹⁹ arbeitete.

Alle Patienten erhielten eine halbe Stunde vor Narkosebeginn eine orale Prämedikation in Form von 7,5 mg Midazolam. Des Weiteren wurde

unmittelbar vor Narkoseeinleitung Sufentanil (0,5 µg pro Kilogramm Körpergewicht) oder Remifentanil als target-controlled infusion (TCI) mit einer Plasma-Zielkonzentration von 6 ng/ml verabreicht. Die Sicherung des Atemwegs erfolgte, den Erfordernissen der jeweiligen Operation angepasst, entweder durch einen Endotrachealtubus oder durch eine Larynxmaske. Bei Patienten, die laryngoskopiert und endotracheal intubiert werden mussten, wurde Cisatracuriumbesilat (0,1 mg pro Kilogramm Körpergewicht) zur Muskelrelaxierung verabreicht.

Die Propofolkonzentrationen im Atemgas und der BIS wurden über die Dauer von 600 Sekunden nach Einleitungsbeginn aufgezeichnet.

Material

Propofol

Propofol (2,6-Diisopropylphenol) ist ein heutzutage häufig verwendetes Narkosemedikament. Propofol hat ein Molekulargewicht von 178 Dalton. Die Molekülstruktur von Propofol ist in Abb. 3 dargestellt.

Anwendung findet Propofol bei der Einleitung und Aufrechterhaltung von Allgemeinanästhesien als Monoanästhetikum oder in Kombination mit einer Lokal- oder Regionalanästhesie, bei der Sedierung von Patienten im Rahmen der Intensivbehandlung, sowie zur Sedierung bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen im ambulanten Bereich.

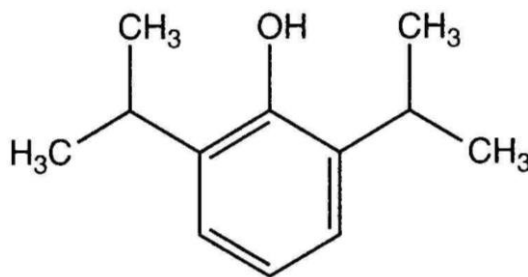


Abb. 3 Molekülstruktur von 2,6- Diisopropylphenol (Propofol)

Propofol wird meist mittels Spritzenpumpen verabreicht, die entweder mit einer festen Flussrate oder im Modus „target controlled infusion“ (TCI) arbeiten. Während der Narkoseeinleitung sind Bolusgaben ohne Spritzenpumpe üblich.

Der exakte Wirkmechanismus von Propofol ist bisher nicht genau geklärt. Es wird eine Verstärkung der Transmission an der GABA-Untereinheit A und eine Inhibierung der exzitatorisch wirksamen Aminosäure Glutamat angenommen. Außerdem kommt es zu einem indirekten Anstieg des Endocannabinoids Anandamid durch Hemmung des Enzyms FAAH (fatty acid amid hydrolase), das den Endocannabinoidabbau bestimmt⁷.

Endocannabinoide könnten die positiven Effekte von Propofol hervorrufen: Propofol lässt Patienten angenehm einschlafen und aufwachen, induziert angenehme Träume und reduziert postoperative Übelkeit und Erbrechen²⁰.

Methoden

Massenspektrometer

Das Ionen-Molekül-Reaktion Massenspektrometer (IMR-MS) kann volatile, organische Fragmente in Gasphasen analysieren. Die Sensitivität des Messinstruments ist sehr hoch und liegt im Bereich von $< 1 \text{ ppb}$.

Das IMR-MS (Abb. 4) ist als Gas-Massenspektrometer in der Lage, Substanzen im Gasstrom direkt am Patienten und innerhalb 200 ms, also quasi in Echtzeit, zu untersuchen. Dadurch ist die Untersuchung des menschlichen Atemgases von Atemzug zu Atemzug möglich.



Abb. 4 Ionen-Molekül-Reaktion Massenspektrometer

Arbeitsprinzip des Massenspektrometers

Die IMR-MS Technologie beruht auf dem Prinzip der weichen Ionisation mittels eines Ionisationsgases aus Quecksilber-, Xenon- oder Krypton-Ionen.

Durch ein Wolfram-Glühfilament wird ein Elektronenstrahl erzeugt, der zu einer Anode hin beschleunigt wird. Senkrecht zu dem Elektronenstrahl werden die Moleküle des Reaktandgases (Quecksilber, Xenon oder Krypton) eingeleitet. Die dabei stattfindende Elektronenstoßionisation erzeugt die gewünschten positiven Ionen mit einer Ionisationsenergie von 10,44 eV (Quecksilber), 12,12 eV (Xenon) oder 13,99 eV (Krypton) (Abb. 6, ①).

Mit Hilfe eines achtpoligen Spannungsfelds (Oktopolseparator, Abb. 6, ②) wird der Ionenstrahl von niedermolekularen Verunreinigungen befreit. In den Analysator gelangen somit nur Primärionen, die ein relativ hohes Molekulargewicht aufweisen, was zur Unterdrückung eines ungünstigen Signal-Rausch-Verhältnisses führt.

Die zu analysierenden Gasproben werden dem Massenspektrometer durch eine Kapillare aus Quarzglas mit einem Gasfluss von 50 ml/min zugeführt (Abb. 6, ③). Um einen effektiven Gastransfer zu gewährleisten und eine Kondensation innerhalb der Schlauchs zu verhindern, wird die Gastransferkapillare konstant auf 115 °C aufgeheizt. Wegen des geringen Kapillardurchmessers können selbst geringste Gasmengen analysiert werden.

Durch eine Lochblende (Durchmesser 300 µm) werden der Hochvakuum-Ionisationskammer (Abb. 6, ④) konstant 1,5 ml/min des Probengases zugeführt.

In der Ladungsaustauschzone der als Oktopol angeordneten Ionisationskammer (Abb. 6, ⑤), trifft der Ionenstrahl senkrecht auf die Probemoleküle. Bei der Kollision der Ionen auf die Probenmoleküle werden

aus den Probenmolekülen Elektronen herausgelöst. Damit geht eine Ionisation der Probenmoleküle einher:



Abb. 5 Reaktionsgleichung des Ladungsübergangs vom Reaktandmolekül (R) auf das Probenmolekül (M)

Die durch diese exotherme Ladungsaustauschreaktion bewirkte Änderung des Energiezustands des Neutalmoleküls M verbleibt vorwiegend als innere Energie. Falls die Energie groß genug ist, wird eine Fragmentierung des Moleküls induziert.

Das innerhalb der Oktopolanordnung vorhandene axiale Feld sorgt für einen raschen und kompletten Abtransport der erzeugten Produktionen in Richtung Massenfilter. Die Produktionen werden durch den Quadrupol (Abb. 6, ④), ein System von 4 parallel zueinander angeordneten Metallstäben, geleitet und dort nach ihrem Verhältnis von Masse zu Ladung getrennt. Die Trennung geschieht durch die an den Stäben angelegte Gleich- und Wechselspannung zur Diskriminierung der Moleküle einer definierten Masse.

Derart selektierte Probenmoleküle treffen im Detektor (Abb. 6, ⑤) auf eine Konversionsdynode aus Halbleitermaterial. Dadurch werden aus dem Halbleitermaterial Elektronen freigesetzt, die auf eine weitere Dynode hin beschleunigt werden und dort durch den Multiplikationseffekt eine Vervielfachung der freigesetzten Elektronen bewirken. In Form eines Spannungssignals kann so die jeweilige Menge der zu analysierenden Substanz dargestellt werden.

Das verwendete Massenspektrometer besitzt 2 getrennte Messeinheiten: Isopren und Propofol werden mit dem IMR-MS gemessen; CO₂ und O₂, werden gleichzeitig in derselben Reaktionskammer mit einem GC-MS gemessen.

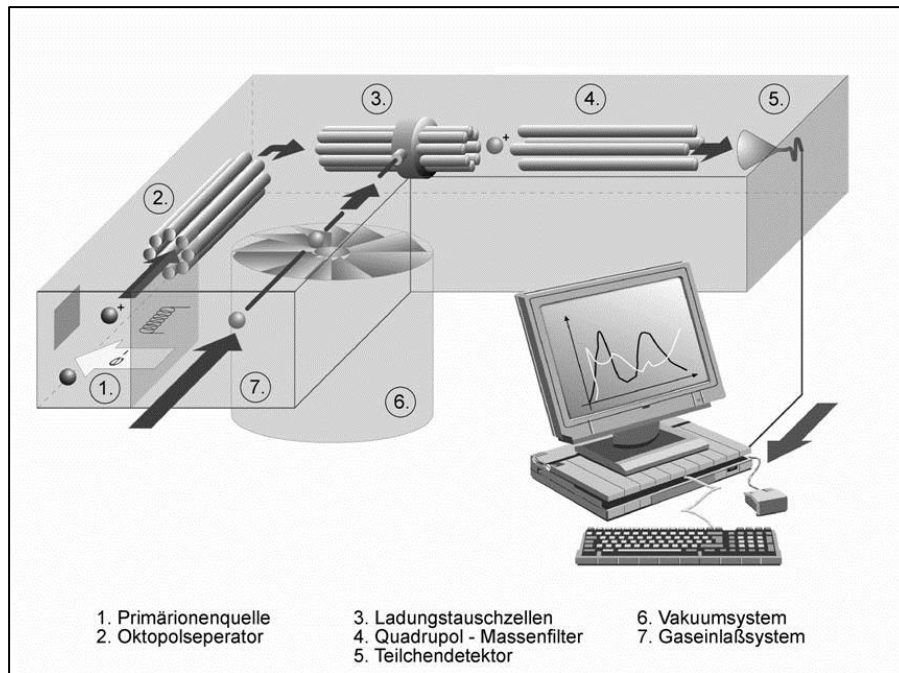


Abb. 6 Aufbau des IMR-MS

Messaufbau

Die Zuführung des zu analysierenden Gasmisches zum Massenspektrometer erfolgte über eine 2,5 m lange zuführende Leitung. Um die Leitung an den beatmeten Patienten anschließen zu können, wurde ein T-Stück verwendet, welches zwischen Patient und Filter des Beatmungsgeräts eingebaut wurde.

Software

Die Steuerung des Massenspektrometers erfolgte über die Softwareapplikation AirSense Viewer 1.4 (Firma V&F Medical, Absam, Österreich). Das Programm ermöglichte es, die Messkonfiguration des Massenspektrometers vorzunehmen, sowie die aktuell erfassten Messwerte und deren Verlauf nachzuvollziehen.

Mit dem Programm V&F History 1.4 (Firma V&F Medical, Absam, Österreich) konnten die aufgezeichneten Messungen angezeigt und den Erfordernissen entsprechend skaliert werden. Da während der Messung besondere Ereignisse mit einer Kommentarfunktion markiert werden konnten, war mit dem Programm eine genaue Betrachtung und Analyse

der aufgezeichneten Daten und dabei insbesondere der markierten Zeitpunkte von besonderer Relevanz möglich.

Eichung

Das IMR-MS wurde mit einem Eichgas kalibriert. Das Eichgas (Messer Griesheim, Österreich) bestand aus Stickstoff, in dem 35 ± 7 ppb Propofol gelöst waren.

Um der durch tägliche Temperatur- und Luftdruckschwankungen hervorgerufenen Variabilität der Sensitivität des Massenspektrometers Rechnung zu tragen, wurde mit dem Massenspektrometer an jedem Messtag eine Testmessung an 990 ppb Isopren-Gas (Air-Liquide, Österreich) durchgeführt und mit Hilfe der dabei ermittelten Messwerte tagesgenaue Korrekturfaktoren berechnet. Mit diesen Faktoren wurden die einzelnen Messungen auf ein einheitliches, von äußeren Faktoren unabhängiges Maß nivelliert.

Bispektraler Index

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass der Bispektrale Index (BIS) gut geeignet ist, die Narkosetiefe während der gesamten OP-Dauer zu überwachen^{17,21,22}. In der klinischen Praxis finden BIS-Monitore (Covidien, Mansfield, MA, USA) daher auch in vielen Kliniken als Monitoring zur Überwachung der Narkosequalität Anwendung. Der BIS-Monitor berechnet aus dem Elektro-Enzephalogramm (EEG) des Patienten den BIS. Der BIS wurde in unserer Studie als Surrogatparameter für den Propofoleffekt im Effektkompartiment genutzt, um die Wirkung von Propofol auf das Gehirn des Patienten quantifizieren zu können.

Hintergründe

Das EEG ist ein komplexes, die Gehirnaktivität widerspiegelndes Signal. Es bildet sich aus einer Überlagerung einzelner Sinusschwingungen. Mit Hilfe der Fourier-Transformation können die einzelnen Signalbestandteile des EEG-Signals berechnet werden. Die Intensität der Schwingungen ändert sich mit der Narkosetiefe. Anhand von Referenz-EEGs wird vom BIS-System mittels eines proprietären Algorithmus ein Narkosetiefeindex ermittelt. Diese dimensionslose Zahl zwischen 100 und 0 entspricht der Narkosetiefe. Der Hersteller empfiehlt während Allgemeinanästhesien einen BIS von 40 bis 60²³.

Anwendung

Die 4-polige BIS-Elektrode wurde nach Reinigung der Haut des Patienten auf der Stirn unitemporal angebracht (Abb. 7). Wir stellten sicher, dass die Impedanz der Elektrode gering war, um eine gute Messqualität zu erreichen. Die Glättungszeit wurde auf 10 Sekunden eingestellt.



Abb. 7 Patient in intraoperativer Situation mit aufgeklebter BIS-Elektrode

Messung von Propofol im Atemgas

Dem Luftstrom des Narkosegeräts wurde im Seitenstromverfahren 50 ml Analysegas pro Minute entnommen und dem Massenspektrometer zugeleitet. Die Analyse des Gases auf den Gehalt von Propofol dauerte 500 ms, so dass während einer einzelnen Ausatemphase mehrere Werte erfasst wurden²⁴.

Systematik der Messungen

Während der Narkoseeinleitung wurden die BIS-Werte von dem Patientendatenmanagementsystem NarkoData (Imeso, Hüttenberg, Deutschland) automatisiert dokumentiert.

Der verwendete Messmodus des Massenspektrometers zeichnete die zeitlichen Verläufe von CO₂, O₂, Isopren, Propofol 163 und Propofol 178 im Atemgas auf. Propofol 163 ist das um eine Methylgruppe reduzierte Propofol 178 Molekül, welches im Massenspektrometer während der Ionisierungsprozesse entsteht. Es wurden beide Propofolmoleküle aufgezeichnet, weil in früheren Arbeiten gezeigt werden konnte, dass die

Messung von Propofol 178 sensibel gegenüber eventuell noch vorhandenen Sevofluorane-Resten im Narkosegerät ist, wohingegen Propofol 163 hiervon offenbar nicht beeinflusst wird¹². Es standen alle 1,1 Sekunden je ein Messwert für Propofol 163 und ein Messwert für Propofol 178 zu Verfügung.

Atemweg

Den Patienten wurde vor Einleitung gemäß anästhesiologischem Standard eine Gesichtsmaske zur Präoxigenierung aufgesetzt. Um möglichst hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentrationen und eine valide Atemgas-messung zu erreichen, wurde auf einen möglichst dichten Sitz der Maske geachtet.

Während der Phase des Einschlafens blieb die Maske bis zum Aussetzen der Eigenatmung dicht aufgesetzt. Nachdem der Patient das Bewusstsein verloren hatte, wurde entweder endotracheal intubiert (Endotrachealtubus ID 7 – 7,5, Mallinckrodt, Hazelwood, MO, USA) oder eine Larynxmaske (LMA Unique, Größe 4 - 5, LMA Deutschland GmbH, Bonn) eingeführt. Anschließend wurden die Patienten druckkontrolliert beatmet und das Propofolsignal dabei kontinuierlich weiter aufgezeichnet.

Auswertung der Daten

Das Erreichen von Propofolkonzentrationen von mehr als der dreifachen Standardabweichung über dem Grundrauschen im zeitlichen Abstand zur Injektion des Medikaments wurde als Zeitpunkt der ersten Detektion von Propofol im Atemgas definiert.

Das Abfallen des BIS auf unter 80 wurde als erste Reaktion des Patienten auf die Narkose, das Abfallen des BIS auf unter 60 als Erreichen einer effektiven Narkosewirkung gewertet.

Die von den untersuchten Patienten abgeatmete Propofolkonzentration wurde über einen Zeitraum von 30 Sekunden gemittelt und mit den zugehörigen BIS-Werten im Rohformat gegen die Zeit aufgezeichnet²⁴. Die Zeit bis zum Erreichen des lokalen Konzentrationsmaximums von Propofol im Atemgas und des kleinsten Werts des BIS innerhalb der 10-minütigen Einleitungsphase wurden grafisch an den Rohdaten für jeden einzelnen Patienten in den beiden Bolusgruppen ausgewertet.

In der TCI-Gruppe konnte keine Zeit bis zum Erreichen des maximalen Propofolsignals während der Einleitungsphase ermittelt werden. Die TCI-Pumpe führte programmbedingt während der Einleitungsphase eine kontinuierliche Infusion durch, die erst nach mehr als 10 Minuten reduziert wurde. Das Propofolatemgassignal stieg während unserer Aufzeichnungsdauer stetig an.

Identifikation von end-expiratorischen Messwerten

CO₂ wurde alle 100 ms gemessen. Mit Hilfe der gemessenen CO₂-Werte konnten Phasen der Inspiration zu Phasen der Expiration differenziert werden.

Der CO₂-Verlauf stellte den entscheidenden Parameter dar, mit dessen Hilfe endexpiratorische Werte, d.h. die jeweils letzten Zeitpunkte innerhalb von Ausatemphasen, ermittelt werden konnten.

Mittels des Analyseprogramms SPSS® Statistics 20.0 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) wurden Zeitreihen erstellt, die die Zeitpunkte des letzten hohen CO₂-Wertes vor Abfall auf inspiratorisch niedrige Werte nahe 0 markierten. Anhand dieser definierten Zeitpunkte konnten die jeweils zugehörigen end-expiratorischen Propofol-Werte identifiziert werden.

Statistik

Die statistischen Berechnungen wurden mit SPSS® Version 20.0 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) durchgeführt.

Abweichungen der erhobenen Messdaten vom Normalverteilungsmuster wurden mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test geprüft.

Die primäre Fragestellung war die Unterscheidbarkeit des Zeitverlaufs des expiratorischen Propofolsignals mit dem BIS innerhalb jeder Gruppe. Deshalb verglichen wir den Zeitpunkt des ersten Propofolsignals mit dem Zeitpunkt des ersten Effekts auf den BIS in allen drei Gruppen. In den beiden Bolusgruppen wurde zudem der Zeitpunkt der maximalen expiratorischen Propofolkonzentration mit dem Zeitpunkt des maximalen Effekts auf den BIS verglichen. Zudem verglichen wir zwischen den Bolusgruppen jeweils die Zeit bis zur maximalen expiratorischen Propofolkonzentration, der Zeit bis zum maximalen Effekt auf den BIS und die maximale expiratorische Propofolkonzentration. Alle Vergleiche wurden mit zweiseitiger Ranganalyse des Kruskal-Wallis-Tests durchgeführt.

Wegen der multiplen Vergleiche führten wir eine Bonferroni-Korrektur durch.

Ergebnisse

Der Verlauf der Konzentration von Propofol im Atemgas wurde mit dem IMR-MS während der Narkoseeinleitung erfasst. Das jeweilige Narkoseregime führte zu unterschiedlichen zeitlichen Verläufen der Propofolatemgaskurve und der dazugehörigen BIS-Kurve. Propofolkonzentrationen im Atemgas und BIS-Werte standen hierbei in sigmoidaler Dosis-Effekt-Beziehung zueinander.

	Bolus 2,0 mg/kg	Bolus 2,5 mg/kg	TCI c_{ziel} 6µg/ml
Zeit bis erstmaliger BIS Effekt [s]	58 ± 10 (n=21)*	49 ± 11 (n=22)	62 ± 15 (n=16)
Zeit bis BIS erstmalig kleiner 60 [s]	68 ± 12 (n=19)	63 ± 24 (n=22)	80 ± 26 (n=16)
Zeit bis niedrigster BIS [s]	211 ± 69 (n=12)	219 ± 62 (n=19)	-
Zeit bis erstmaliges Propofol-Signal (expiratorisch) [s]	41 ± 21 (n=17)*	43 ± 21 (n=14)	56 ± 20 (n=4)
Zeit bis maximales Propofol-Signal (expiratorisch) [s]	224 ± 55 (n=12)	208 ± 57 (n=19)	-
Spitzenkonzentrationen von Propofol [ppb]	8,6 ± 1,8 (n=12)	9,2 ± 2,4 (n=19)	-

Tab 3. Übersicht über die Ergebnisse in den Gruppen (Mittelwert ± Standardabweichung).
* Vergleich innerhalb einer Gruppe der Zeit bis erstmaligem BIS-Effekt und Zeit bis zum erstmaligen Propofolsignal. *p<0,05.

In Tabelle 3 werden die Zeiten bis zum ersten gemessenen BIS-Effekt ($\text{BIS} < 80$), bis zum BIS-Effekt adäquater Narkose ($\text{BIS} < 60$) und bis zum Erreichen eines Maximalwertes des BIS, sowie Zeiten bis zum erstmaligen Auftreten von Propofol im Atemgas und bis zum Erreichen eines Maximalwertes von Propofol im Atemgas mit den zugehörigen Konzentrationen dargestellt. Innerhalb der 2,0 mg/kg Bolusgruppe kann Propofol im Atemgas erstmalig signifikant früher detektiert werden, als der erste BIS-Effekt erkennbar war ($P < 0,05$) (Tabelle 3). Im Vergleich zwischen dem ersten Effekt auf den BIS und dem ersten expiratorischen Propofolsignal fand sich innerhalb der 2,5 mg/kg Bolusgruppe und der TCI-Bolusgruppe kein signifikanter zeitlicher Unterschied. In beiden Bolusgruppen fand sich kein zeitlich signifikanter Unterschied zwischen dem Erreichen des maximalen expiratorischen Propofolsignals und dem Maximaleffekt auf den BIS. Beim Vergleich zwischen den beiden Bolusgruppen fand sich weder bei der Zeit bis zur maximalen expiratorischen Propofolkonzentration noch bei der Zeit bis zum maximalen Effekt auf den BIS ein signifikanter Unterschied.

In den folgenden Abbildungen 8 bis 16 werden die zeitlichen Verläufe der Propofolkonzentrationen, der BIS-Werte und die Überlagerung der beiden Verläufe innerhalb der ersten 600 Sekunden der Narkoseeinleitung dargestellt. Ansteigende Propofolwerte waren dabei mit abfallenden BIS-Werten vergesellschaftet.

Gruppe 1: 2,0 mg Bolus

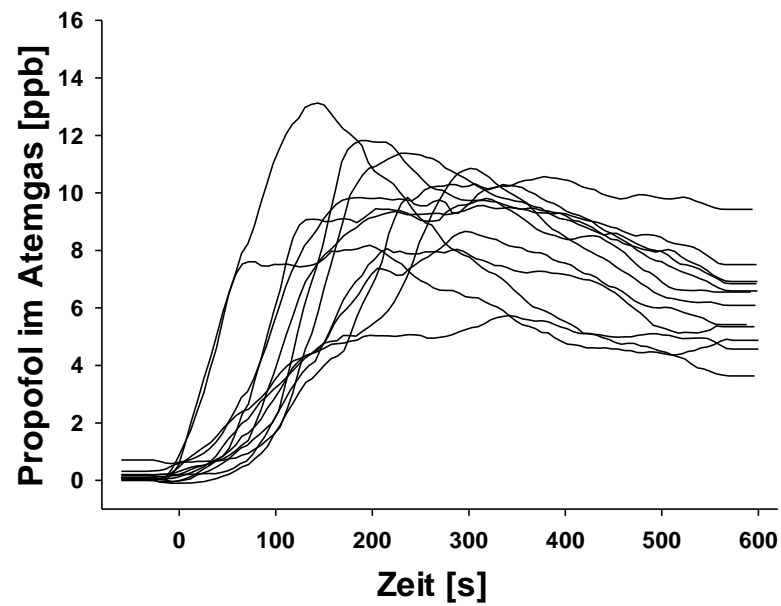


Abb. 8 Zeitlicher Verlauf von end-expiratorischem Propofol nach 2,0 mg/kg Propofolbolus innerhalb der ersten 600 Sekunden nach Narkoseeinleitung. Jede Linie entspricht jeweils einem einzelnen Studienteilnehmer der Auswertungsgruppe bis zum Erreichen eines maximalen Propofolsignals im Atemgas.

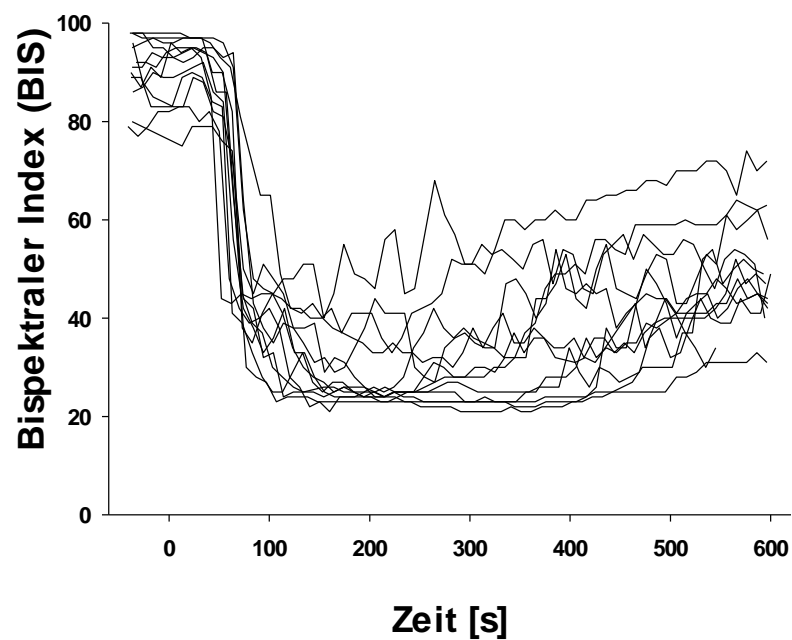


Abb. 9 Zeitlicher Verlauf des BIS nach 2,0 mg/kg Propofolbolus innerhalb der ersten 600 Sekunden nach Narkoseeinleitung. Jede Linie entspricht jeweils einem einzelnen Studienteilnehmer, bei dem keine Nachinjektion von Propofol erfolgte.

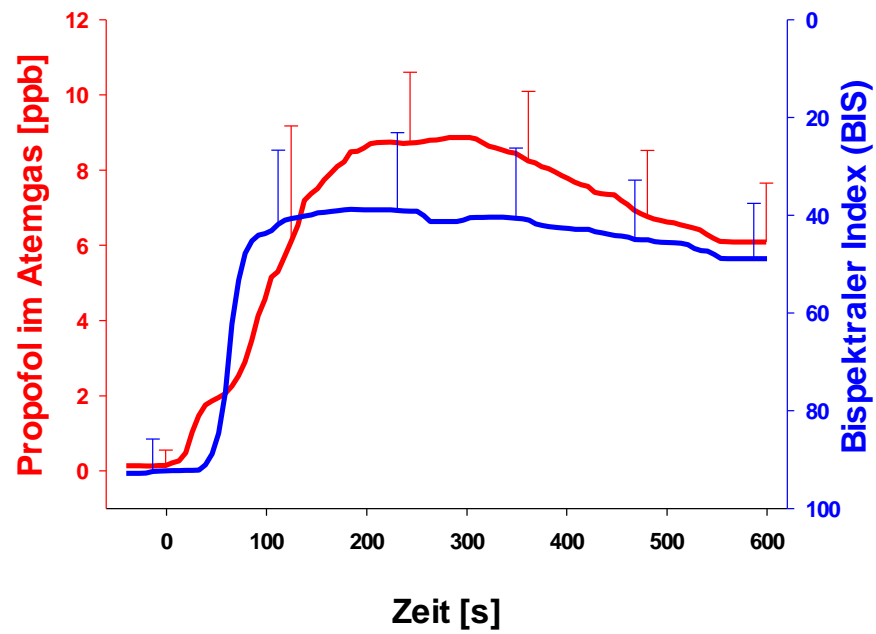


Abb. 10 Verlauf von BIS und end-expiratorischem Propofol nach 2,0 mg/kg Propofolbolus innerhalb der ersten 600 Sekunden nach Narkoseeinleitung. Blau dargestellt sind die Mittelwerte (SEM) des BIS. Der Anschaulichkeit wegen wurde die BIS-Kurve als 100-BIS berechnet. Rot dargestellt sind die Mittelwerte (SEM) des expiratorischen Propofols.

Gruppe 2: 2,5 mg Bolus

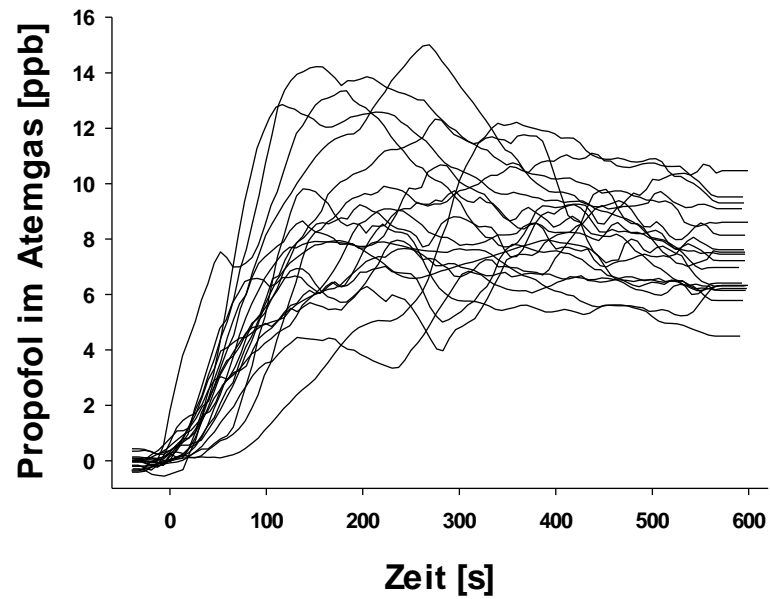


Abb. 11 Zeitlicher Verlauf von end-expiratorischem Propofol nach 2,5 mg/kg Propofolbolus innerhalb der ersten 600 Sekunden nach Narkoseeinleitung. Jede Linie entspricht jeweils einem einzelnen Studienteilnehmer der Auswertungsgruppe bis zum Erreichen eines maximalen Propofolsignals im Atemgas.

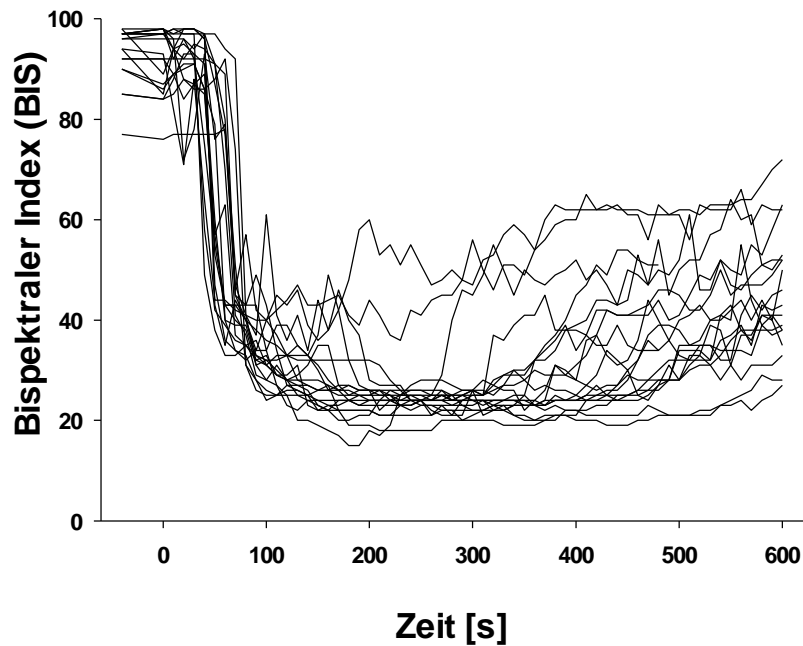


Abb. 12 Zeitlicher Verlauf des BIS nach 2,5 mg/kg Propofolbolus innerhalb der ersten 600 Sekunden nach Narkoseeinleitung. Jede Linie entspricht jeweils einem einzelnen Studienteilnehmer, bei dem keine Nachinjektion von Propofol erfolgte.

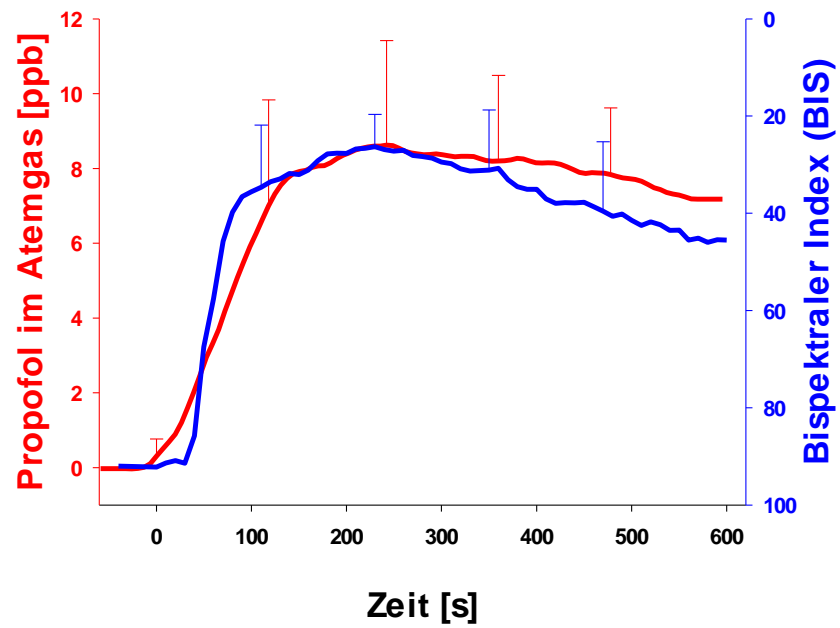


Abb. 13 Verlauf von BIS und end-expiratorischem Propofol nach 2,5 mg/kg Propofolbolus innerhalb der ersten 600 Sekunden nach Narkoseeinleitung. Blau dargestellt sind die Mittelwerte (SEM) des BIS. Der Anschaulichkeit wegen wurde die BIS-Kurve als 100-BIS berechnet. Rot dargestellt sind die Mittelwerte (SEM) des expiratorischen Propofols.

Gruppe 3: TCI

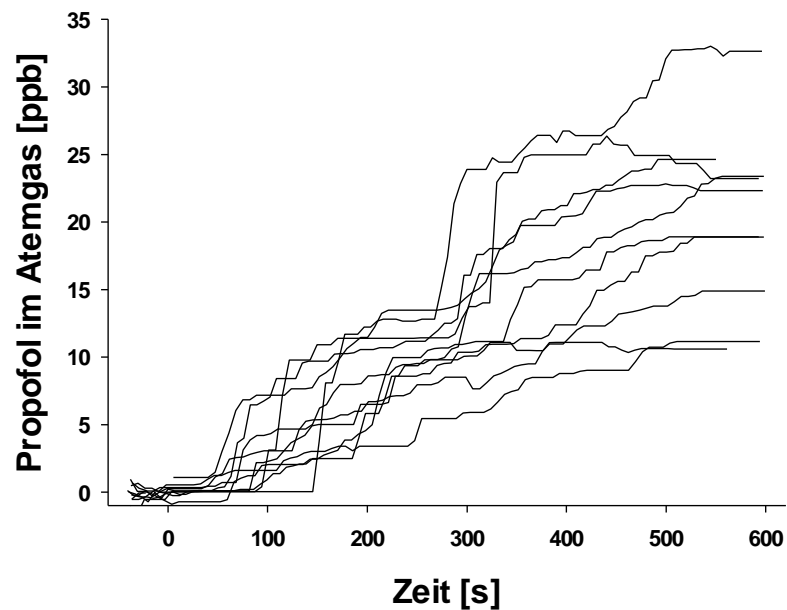


Abb. 14 Zeitlicher Verlauf von end-expiratorischem Propofol nach TCI-Narkoseeinleitung innerhalb der ersten 600 Sekunden. Jede Linie entspricht jeweils einem einzelnen Studienteilnehmer. Patienten, bei denen über mehr als 60 Sekunden kein Signal aufgezeichnet werden konnte, wurden von der Auswertung der Zeit bis zum ersten Propofolsignal im Atemgas ausgeschlossen.

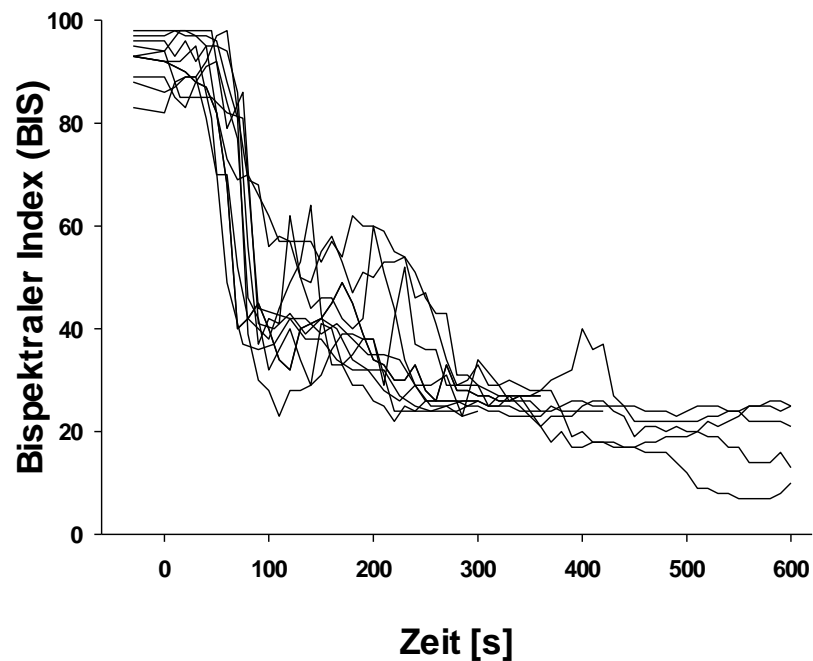


Abb. 15 Zeitlicher Verlauf des BIS nach TCI-Narkoseeinleitung innerhalb der ersten 600 Sekunden. Jede Linie entspricht jeweils einem einzelnen Studienteilnehmer. Dargestellt sind die Messwerte der Patienten, deren expiratorische Propofolsignale in Abbildung 14 zu sehen sind.

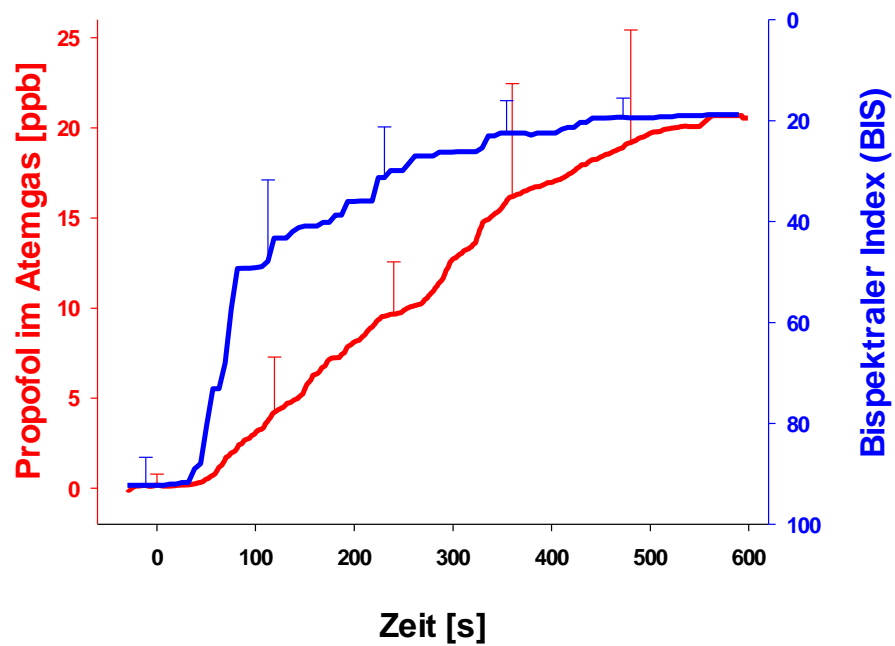


Abb. 16 Verlauf von BIS und end-expiratorischem Propofol bei TCI-Narkoseeinleitung innerhalb der ersten 600 Sekunden. Blau dargestellt sind die Mittelwerte (SEM) des BIS. Der Anschaulichkeit wegen wurde die BIS-Kurve als 100-BIS berechnet. Rot dargestellt sind die Mittelwerte (SEM) des expiratorischen Propofols.

In Abb. 17 werden BIS-Werte und Konzentrationen abgeatmeten Propofols aus der 2,5 mg-Bolusgruppe kumuliert dargestellt.

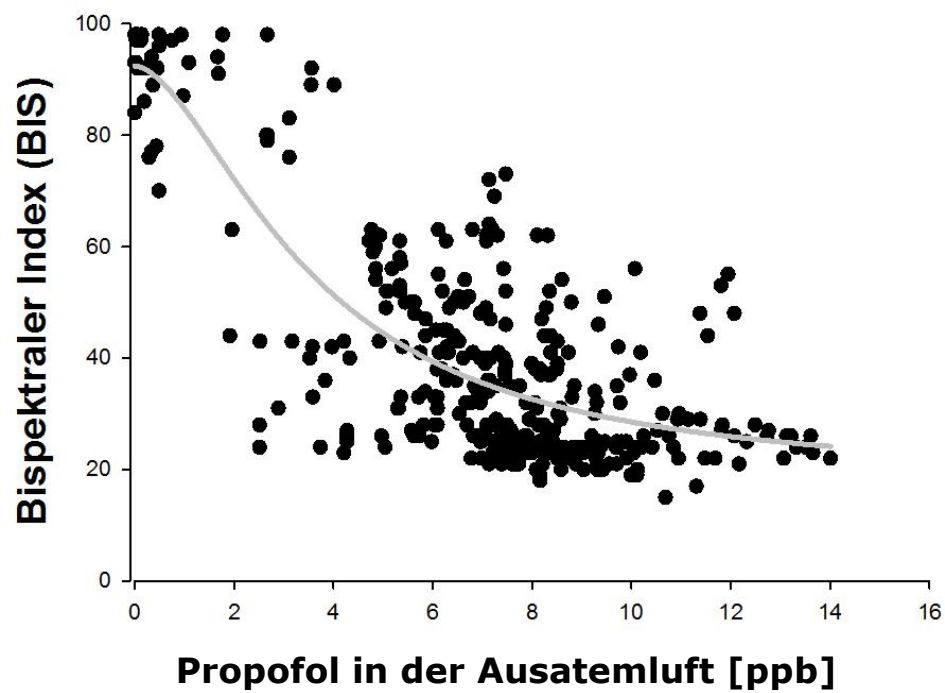


Abb. 17 BIS vs. expiratorisches Propofol aus der 2,5 mg-Bolusgruppe.

Nicht auswertbare Fälle

Unter gewissen Voraussetzungen konnten die Daten einzelner Patienten nicht ausgewertet werden. Zu den hierbei heranzuziehenden Ausschlussgründen zählten:

- 1) Phasen mit unzureichender Signalaufzeichnung wegen insuffizienter Maskenbeatmung,
- 2) der Bedarf zusätzlicher Propofolboli während der Einleitung,
- 3) die Unterbrechung des Propofolsignals von mehr als 60 Sekunden, z.B. im Rahmen von Intubationsmaßnahmen.

Die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Propofol im Atemgas konnte daher bei 13 Patienten in den beiden Bolusgruppen und bei 15 Patienten in der TCI-Gruppe nicht ausgewertet werden.

Außerdem war die Angabe der Zeit bis zum Erreichen des maximalen Propofolsignals im Atemgas in der Bolusgruppe bei 15 Patienten wegen zusätzlichen Propofolgaben neben dem Einleitungsbolus nicht möglich.

In Fällen unzureichender Signalaufzeichnung wegen insuffizienter Maskenbeatmung und folglichem Ausschluss aus der Auswertung, wurde der parallel dazu aufgezeichnete BIS-Verlauf dennoch ausgewertet. Sofern zusätzliche Propofol-Bolusgaben notwendig wurden, wurde der Verlauf des BIS bis zum Zeitpunkt der jeweiligen zusätzlichen Applikation ausgewertet. Dadurch ergeben sich die unterschiedlichen Fallzahlen zwischen BIS-Kollektiv und Propofol-Atemgas-Kollektiv in Tabelle 3.

Diskussion

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass Propofol in der Ausatemluft von Patienten per IMR-MS innerhalb von Sekunden nach Injektion in die periphere Blutbahn detektiert werden kann.

Propofol stieg im Atemgas während der Einleitung der Narkose rasch an. Der zeitliche Verlauf der Propofolkonzentration im Atemgas war von der Wahl des Narkoseregimes abhängig. Nach der Propofolinjektion stiegen die Propofolkonzentrationen im Atemgas im gleichen zeitlichen Kontext an, in dem die BIS-Werte abfielen. Diese Beobachtung könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Messung von Propofol im Atemgas mittels eines IMR-MS einen Anstieg der Propofol-Plasmaspiegel ausreichend schnell genug erfassen kann, um für den klinischen Alltag nützliche Informationen zu liefern.

Die Propofolkonzentration im Atemgas stieg in den beiden Bolusgruppen während der ersten beiden Minuten der Narkoseeinleitung steiler an, als in der TCI-Gruppe. Dies könnte durch die hohe Konzentration von Propofol in der pulmonal-arteriellen Strombahn erklärbar sein, die unmittelbar während der Bolusinjektion von Propofol auftritt. Es kann postuliert werden, dass der Bolus anfangs nur begrenzt verdünnt wird, weil dieser schnell in eine kleine periphere Vene appliziert wird und sich dort aufgrund der physiologischen Gegebenheiten nur mit einer begrenzten Menge von venösem Blut der gesamten Zirkulation vermischt, bis er erstmals in die Lungenstrombahn eintritt. Dies führt zu hohen Propofol-Spitzenkonzentrationen im pulmonal-arteriellen Blut während der ersten Lungenpassage nach Bolusinjektion. Im weiteren Verlauf wird Propofol schnell in andere Kompartimente umverteilt²⁵.

Die TCI-Pumpe verabreichte Propofol mit einer maximalen Flussrate von 200 mg pro Minute und einer Absolutgrenze von 2,0 mg pro Kilogramm

innerhalb der ersten 75 Sekunden. Weil die Injektion der TCI-Pumpe im Vergleich zur Bolusapplikation (Dauer ca. 10 Sekunden) langsamer durchgeführt wurde, lässt sich annehmen, dass es zu einer besseren Vermischung des Propofols mit dem peripheren Blut und somit zu weniger hohen Propofol-Spitzenkonzentrationen in der pulmonal-arteriellen Strombahn kam. Wir konnten in der TCI-Gruppe einen weniger steilen Anstieg der Konzentrationen von Propofol im Atemgas erkennen, was die Theorie der besseren Durchmischung bestätigen könnte.

Die Propofolkonzentration im Atemgas sank nach dem Einleitungsbolus nur langsam. Zeitgleich stiegen die BIS-Werte rascher an. Diese Beobachtung könnte zum einen dadurch zu erklären sein, dass Propofol beim erstmaligen Durchströmen der Lunge zu einem erheblichen Teil in das Lungengewebe umverteilt wird²⁶. Die Rückverteilung aus dem Lungengewebe erfolgt deutlich verlangsamt²⁷. Zum anderen wäre es denkbar, dass Propofol im Bereich der oberen Atemwege, an Tubus bzw. Larynxmaske, oder an Teilen des Beatmungsgeräts mit zunehmender Narkosedauer vermehrt anhaftet und damit falsch hohe Werte gemessen werden.

Um die Atemluft eines Patienten auf Propofol untersuchen zu können, muss eine suffiziente Gewinnung des Analysesegases gewährleistet werden. Eine Beimengung von Umgebungsluft verdünnt das zu analysierende Atemgas und führt zu falsch niedrigen Messwerten. Während der mechanischen Beatmung über einen Endotrachealtubus oder eine Larynxmaske kann die Gewinnung der Analyseluft nahezu ohne den Einfluss von Fremdluft erfolgen, da hierbei idealerweise keine Luft aus Umgebung in das Narkosesystem gelangt. Während der Narkoseeinleitung wird der Patient mit einer auf dem Gesicht aufsitzenden Maske beatmet. Die Qualität des gewonnenen Analysesegases ist dabei abhängig von der Dichtigkeit der Verbindung zwischen Beatmungsmaske und Patient. Eine unzureichende Dichtigkeit der Maske kann zu einer Verschlechterung der gewonnenen Messdaten führen. Patienten wurden von der Auswertung der Propofol-Atemgasdaten ausgeschlossen, wenn expiratorische CO₂-Konzentrationen unter 3% gemessen wurden. Wir deuteten eine so

geringe CO₂-Konzentration als Zeichen einer unzureichenden Maskenbeatmung oder einer schlechten Dichtigkeit der Beatmungsmaske.

In der TCI-Gruppe wurden höhere Propofolkonzentrationen im Atemgas erreicht, als in der Propofol-Bolusgruppe. Dies könnte daran liegen, dass TCI-Pumpen im Modus nach Marsh et al. während der gesamten Beobachtungsdauer von 10 Minuten nach Einleitungsbeginn eine kontinuierliche Infusion durchführen, woraus in der Praxis eine größere Propofolgesamtmenge resultiert, als bei einer einzelnen Bolusgabe. Es kann angenommen werden, dass die Propofol-Plasmaspiegel während einer TCI-Narkose in der Regel während der ersten 5 Minuten einer Narkoseeinleitung konstante Konzentrationen erreichen²⁸. Im Gegensatz zu der Annahme der konstanten Plasmaspiegel, stieg die Menge des abgeatmeten Propofols stetig an, wenngleich die Konzentrationskurve zum Ende der Beobachtungszeit immer mehr abflachte. Dies könnte darauf hinweisen, dass während der ersten 10 Minuten der Narkoseeinleitung bei TCI-Narkosen kein Gleichgewichtszustand zwischen Plasma- und Atemgaskonzentrationen erreicht wurde.

Zur Beurteilung der Narkosetiefe wurde ein BIS-Monitor genutzt. Die Effekte verschiedener Einleitungsregime wurden am Verlauf des BIS und des expiratorischen Propofols nachvollzogen.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass der BIS gut geeignet ist, die Narkosetiefe zu überwachen^{17,29,30}. Wenn nun das definierte Ziel sein soll, Patienten während einer Narkose mit ideal dosierten Medikamenten zu behandeln, stellt sich daher folglich die Frage, welchen zusätzlichen positiven Nutzen Atemgasanalysen mit sich bringen könnten.

Für Inhalationsanästhetika konnte gezeigt werden, dass die Narkosesteuerung anhand des BIS nicht besser zur Vermeidung von Awareness geeignet ist, als die Steuerung anhand der endexpiratorischen Konzentration von Inhalationsanästhetika³⁰. Ob sich diese Erkenntnis auf Propofol-Atemgasmessungen übertragen lassen, muss in anschließenden Studien untersucht werden.

Die Überwachung der Narkosetiefe durch Interpretation von EEG-Signalen hat einige Limitationen, wie verschiedene Studien belegen konnten. Ältere Menschen schlafen bei unterschiedlichen BIS-Werten ein, als dies Menschen im mittleren Lebensalter tun³¹. Es tritt folglich eine altersabhängige Variabilität des BIS auf. Bei Säuglingen und Kleinkindern sind unterschiedliche BIS-Werte bis zum Zeitpunkt des Einschlafens beschrieben³². Veränderungen des Zuckerhaushalts im menschlichen Körper können den BIS-Wert beeinflussen³³⁻³⁶. Es existieren Einzelfallberichte, nach denen bei hirntoten Organspendern Anstiege des BIS während Explantationen nach stattgehabtem Herz-Kreislauf-Stillstand beobachtet wurden³⁷.

Der BIS ist in klinischen Studien dennoch ein gebräuchlicher Parameter zur Abschätzung der Wirkort-Konzentration von Anästhetika und scheint als Surrogat-Parameter für den Zeitverlauf der Wirkort-Konzentration von Propofol geeignet³⁸.

Atemgasanalysen könnten alleine, oder auch in Kombination mit EEG-Verfahren, zu einer weiteren Verbesserung der individuell patientenbezogenen Überwachung der Narkosetiefe führen.

Pharmakokinetik

2007 präsentierte die Lübecker Arbeitsgruppe um Hengstenberg beim „annual meeting of American society of anaesthesiologists“, dass Propofolmessungen im Atemgas mit einem elektrochemischen Sensor der Firma Dräger (Drägerwerke, Lübeck, Deutschland) möglich sind³⁹. Die Untersuchung fand im Tiermodell an 6 Hausschweinen statt.

Der Sensor konnte das Propofolsignal nicht sofort, sondern mit einer gewissen zeitlichen Latenz darstellen. Daraus schlossen Hengstenberg et al., dass das Verfahren während der ersten 30 Minuten einer Narkose bei sich rasch ändernden Plasmaspiegeln nicht zu gebrauchen sei.

Bei der Untersuchung der Grundlagen von Propofol im Atemgas stellen kontinuierliche Echtzeit-Verfahren (wie das IMR-MS), die eine Auflösung des expiratorischen Propofolsignals von Atemzug zu Atemzug ermöglichen, derzeit den Goldstandard dar. Andere Messsysteme, wie der elektrochemische Sensor, haben eine zu große zeitliche Latenz und können die raschen Veränderungen der Konzentration von Propofol im Atemgas zeitlich nicht ausreichend schnell auflösen.

Hornuss et al. veröffentlichten 2007 die Ergebnisse einer Studie, bei der während Zeitpunkten stabiler Plasmaspiegel arterielle Blutproben von neurochirurgischen Patienten laborchemisch und massenspektrometrisch untersucht worden waren. Der Atemstrom des Patienten wurde auch hier direkt mit dem IMR-MS analysiert. Es zeigte sich eine starke lineare Korrelation. Hornuss erkannte, dass Propofol in seiner ursprünglichen Form mit einer Molekülmasse von 178 Dalton im Rahmen des Ionisierungsprozesses im Massenspektrometer in das kleinere 163 Dalton große Propofol gespalten wird und dass Reste von volatilen Anästhetika (wie z.B. Sevofluoran) Einfluss auf die Messung nehmen können. Erstmals wurde bestätigt, dass mittels Massenspektrometrie Propofol im Atemgas in Echtzeit und nichtinvasiv zu messen ist.

2008 untersuchten Miekisch et al. bei 22 Patienten das Atemgas und verschiedene Blutproben aus arteriellen, zentral- und periphervenösen Gefäßen⁴⁰. Die Messungen fanden diskontinuierlich an Blut- und Atemgasproben statt. Zwischen arteriellen Blutproben und Atemgasmessungen waren auch hier signifikante Zusammenhänge erkennbar. Zwischen peripher-, bzw. zentralvenösen Blutproben und dem Atemgassignal konnte keine signifikante Korrelation gefunden werden. Daraus schlossen Miekisch et al. einen hohen Einfluss von firstpass Effekten und folgerten, dass Propofol im Atemgas nur bei stabilen Plasmaspiegeln zu messen sei. Der Fragestellung nach der zeitlichen Größenordnung, bis sich durch Umverteilungsprozesse ein Gleichgewicht einstellt und so evtl. auch dynamische Prozesse zu überwachen wären, ging die Arbeitsgruppe nicht nach. Miekisch et al. untersuchten zudem Patienten, die unter Ein-Lungen-Ventilationen (ELV) operiert wurden.

Während der ELV wird zur besseren Erreichbarkeit der zu operierenden Lungenseite eine seitengetrennte, bzw. zeitweilig nur einseitige Beatmung der Lunge durchgeführt. In solchen Phasen kommt es zu komplexen Veränderungen der Lungenphysiologie. Es ändern sich die Totraumventilation, das Ventilations-Perfusionsverhältnis und extrazelluläre Verteilungsvolumina⁴¹. Miekisch et al. konnten daraus folgern, dass das Ventilations-Perfusionsverhältnis der Lunge einen entscheidenden Einfluss auf die Messbarkeit von Propofol im Atemgas hat. Bei lungengesunden Patienten sind diese ausgeprägten Einflüsse des Ventilations-Perfusions-verhältnisses⁴² unter den üblichen Beatmungsbedingungen (ohne ELV) vermutlich zu vernachlässigen. Zu dieser Fragestellung müssen sich aber sicherlich weitere Studien anschließen.

Drei Studien haben sich analog der vorliegenden Studie unserer Arbeitsgruppe der Untersuchung der zeitlichen Verläufe während sich ändernder Plasmaspiegel gewidmet.

2007 untersuchten Takita et al. den zeitlichen Verlauf von endexpiratorischem Propofol nach einem 2,0 mg/kg Bolus bei 8 zuvor bereits intubierten Patienten und benutzten dazu ein Protonen-Transfer-Reaktion Massenspektrometer (PTR-MS). Der zeitliche Verlauf von Propofol im Atemgas hatte eine ähnliche Form, wie der bei unserer Studie beobachtete. Primär waren ein steiler Anstieg und später ein langsamer Abfall zu erkennen. Propofol trat im Atemgas schnell auf ($41,8 \pm 8,0$ Sekunden). Nach einem Propofol-Bolus von 2,0 mg/kg dauerte es länger, bis die maximale Propofolkonzentration im Atemgas auftrat, als dies bei unseren Messungen in Gruppe 1 der Fall war ($333,8 \pm 70$ Sekunden vs. 211 ± 69 Sekunden). Worin diese Unterschiede zu erklären sein können ist unklar. Ein Ansatz könnte sein, dass die Patienten von Takita et al. bereits narkotisiert waren. Da Narkotika im allgemeinen Kardiodepressiv wirken⁴³, dürfte die Kreislaufzeit und die Lungenperfusion in Narkose eher niedriger gewesen sein, als bei unseren wachen Patienten. Die maximale Konzentration von endexpiratorischem Propofol in der Studie von Takita et al. von 3 bis 10 ppb entspricht derselben Größenordnung und Streuung,

wie der bei unserer Studie ermittelten mittleren Propofolkonzentration im Atemgas von $8,6 \pm 1,8$ ppb.

Der Vergleich der Zeiten bis zum Erreichens eines maximalen Propofolsignals zwischen den beiden Bolusgruppen und der Zeit bis zum Erreichen des maximalen Effekts auf den BIS in den beiden Bolusgruppen in unserer Studie ergab keinen Unterschied. Dies ist nicht überraschend, da aus der Pharmakokinetik bekannt ist, dass das Zeitpunkt des Erreichens der Spitzenkonzentration eines Medikaments (time to peak concentration) nach Bolusgabe dosisunabhängig ist⁴⁴. In der TCI-Gruppe erwarteten wir kein Maximum im Observationszeitraum, da die TCI-Pumpe während des gesamten 10-Minuten-Intervalls kontinuierlich Propofol verabreichte.

Grossherr et al. führten 2009 eine Studie an 12 Patienten durch⁴⁵. Grossherr führte diskontinuierliche Messungen durch und analysierte die Proben mit Hilfe von Tenax[®]-Tuben und einer Gaschromatographie-Massenspektrometrie-Kopplung. Dabei wurden Propofolkonzentrationen in gemischten in- und expiratorischen Atemgasproben und im Blutplasma nach Beginn einer kontinuierlichen Propofolinfusion mit 3 bzw. 6 mg/kg min⁻¹ gemessen. Das Propofolsignal stieg während der ersten 20 Minuten kontinuierlicher Propofolinfusion in gemischten Atemgasproben langsamer an, als im Blutplasma. Grossherr et al. schlossen daraus, dass kein Gleichgewicht zwischen Propofol im Atemgas und Blutplasma während dieser Zeitdauer erreicht wurde. Ähnliches konnten wir in unserer Studie bei der TCI-Gruppe beobachten, in der kein Gleichgewicht zwischen Propofol im Blut und im Alveolargas während der ersten 10 Minuten der Narkose erreicht wurde.

Kamysek et al. gingen in einer 2011 publizierten Studie der Fragestellung nach Einflüssen der Herzauswurfleistung und der Veränderung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses auf die Messbarkeit von Propofol im Atemgas nach⁴⁶. An einem Tiermodell (7 Deutsche Landrasse Schweine) wurde die Herzauswurfleistung intraoperativ positiv, wie negativ beeinflusst. Durch ein teilweises Abklemmen der Pulmonalarterien sollte eine geringere Herzauswurfleistung und eine verminderte

Lungendurchblutung erreicht werden. Hierbei zeigte sich, dass dies zu keiner wesentlichen Änderung der Konzentration von Propofol im Atemgas führte. Ein durch Gabe von Dobutamin gesteigerter Auswurf des Herzens verschlechterte die Korrelation der Konzentrationen von Propofol im Atemgas und im Blutplasma. Kamysek et al. führten dies im Wesentlichen auf eine gesteigerte Umverteilung in das Lungengewebe zurück.

Bei gesteigertem Herzzeitvolumen kann außer einer verstärkten Lungendurchblutung (mit gesteigertem Umverteilen in das Lungengewebe⁴⁷) auch von einer erhöhten Leberperfusion ausgegangen werden. Diesen Effekt konnten Kamysek et al. mit ihrem Modell nicht messen. Eine erhöhte Leberperfusion führt zu einer erhöhten Abbaurate⁴⁸ und daher zu niedrigen Propofolspiegeln. Zum anderen bleibt grundsätzlich offen, ob ein Tiermodell für die Fragestellung in der Lage sein kann, Ergebnisse zu liefern, die zur Umsetzung beim Menschen geeignet sind. In unserer Studie wurden keine Herzzeitvolumina gemessen. Da Anästhetika grundsätzlich das Herzzeitvolumen senken⁴³, ist nicht davon auszugehen, dass in unserer Studie erhöhte Herzzeitvolumina auftraten. Effekte wie von Kamysek beschrieben, scheinen daher innerhalb unserer Studie eher unwahrscheinlich zu sein.

Pharmakodynamik

Bisher ist wenig über die Beziehung zwischen Propofolkonzentrationen im Atemgas und dem dazugehörigen Propofoleffekt bekannt. Wir ergründeten in unserer Studie, dass während sich ändernden Plasmaspiegeln höhere Propofolkonzentrationen mit niedrigeren BIS-Werten in allen 3 Studiengruppen vergesellschaftet waren.

Obgleich unsere Studie gezeigt hat, dass die Propofolkonzentration im Atemgas schnell dem Propofol-Plasmaspiegel während der Narkoseeinleitung folgt, sind die daraus zu folgernden Schlüsse wegen einiger Einschränkungen begrenzt.

Um Propofol im Atemgas während der Narkoseeinleitung messen zu können, war es unumgänglich, die Patienten mit einer Gesichtsmaske zu beatmen. Hierbei stellt sich die Bestimmung der Propofolkonzentrationen im Atemgas als Herausforderung dar, denn die Dichtigkeit der Beatmungsmaske musste zu jeder Zeit sichergestellt werden. Wenn die notwendige Dichtigkeit nicht erreicht wurde, entwich Analysegas seitlich aus der Maske, so dass eine Verzögerung bei der Signalerkennung in diesen Fällen nicht zu vermeiden war.

Alle Patienten erhielten gemäß innerklinischem Standard Midazolam 30 Minuten vor der Narkoseeinleitung und Opioide unmittelbar vor dem Einschlafen. Benzodiazepine und Opiate führen im Allgemeinen zu einer Verschiebung der Propofol-Dosis-Wirkungskurve⁴⁹, aber nicht zu einer Beeinflussung des Zeitpunktes, an dem der maximale Effekt auf den BIS erreicht wird⁵⁰.

Nach einer Bolusgabe von Propofol können innerhalb von Sekunden sehr hohe arterielle Propofolkonzentrationen nachgewiesen werden. Die maximale arterielle Konzentration wird bereits nach ca. 1,9 Minuten erreicht³⁸ und damit deutlich vor dem Höchstwert der Atemgas- und Wirkortkonzentration. Die arterielle Konzentration sinkt jedoch rasch wieder ab. Wir nehmen deshalb an, dass in unserem Kollektiv die

Plasmakonzentration von Propofol nach der Bolusgabe einen ähnlichen Verlauf genommen hat. Wir verzichteten aufgrund der Invasivität der arteriellen Blutabnahmen und der hohen Kosten in unserer Studie auf Propofol-Plasmabestimmungen. Es sind hierzu sehr engmaschige arterielle Blutabnahmen in Intervallen von 10-20 Sekunden mit anschließenden Plasmakonzentrationsbestimmungen notwendig. Als Alternative wäre eine Simulation des Verlaufs von Propofolplasmaspiegeln wünschenswert. Der exakte Zeitverlauf der Propofolplasmaspiegel kann im untersuchten Patientenkollektiv aber leider nicht simuliert werden. Die bestehenden pharmakokinetischen Modelle können nur für langsame Dauerinfusionen benutzt werden und sind daher ungeeignet, den Plasmakonzentrationsverlauf von Propofol in den ersten Minuten nach Bolusapplikation korrekt vorherzusagen^{38,51,52}.

Schlussfolgerung

Propofol kann innerhalb von Sekunden nach Applikation der Einleitungsdosis im Atemgas von Patienten detektiert werden. Der zeitliche Verlauf der Atemgaskonzentration von Propofol kann mit einem IMR-MS aufgezeichnet werden und korreliert direkt mit dem Verlauf des BIS. Ein zeitlich enger Zusammenhang zwischen dem Auftauchen der Propofolmoleküle im Atemgas und dem Erzielen eines Propofoleffekts im Gehirn ist daher anzunehmen. Der Verlauf der Atemgaskonzentrationen von Propofol ist von der Wahl des Narkoseeinleitungsverfahrens abhängig.

Diese Erkenntnisse könnten zur Abschätzung des Propofoleffekts auch während sich rasch verändernder Propofol-Plasmakonzentrationen genutzt werden.

Ausblick

Durch die in der Studie erhobenen Daten und Ergebnisse, haben sich für den Fortschritt des Vorhabens einen „Propofol-MAK“ zu etablieren, wichtige Erkenntnisse ergeben. Nun müssen sich weitere Studien anschließen.

Es sollte Ziel sein, die bislang erfolgten Messungen auf weitere Patientengruppen wie Kinder und ältere Menschen auszudehnen, um dadurch ein umfassenderes Bild der Verwertbarkeit von Propofolmessungen im Atemgas zu bekommen. Interessant dürfte auch sein, an Herz oder Lunge vorerkrankte Patienten zu untersuchen. So könnten eventuell allgemeingültige Erkenntnisse gewonnen werden, die für das Gesamtkollektiv der im operativen Bereich behandelten Patientinnen und Patienten Gültigkeit hätten. Dies könnte für einen Propofol-MAK wegweisend sein.

Eine quantitative Abschätzung der Angleichrate für Propofol im Plasma und im Atemgas durch ein pharmakokinetisches Modell wäre wünschenswert, ist aber mit den bislang vorliegenden Daten nicht möglich^{38,51}. Nötig wären dazu Versuchsreihen, während derer mit dem IMR-MS über den gesamten Zeitraum von Einleitung bis Ausleitung der Narkose Messwerte erfasst werden und dabei regelmäßig Proben von Propofol im arteriellen Blut gewonnen werden. So könnten pharmakodynamische und pharmakokinetische Modelle für Propofol im Atemgas etabliert werden.

Auch die Aufsättigung von Beatmungsfiltern mit VOCs (volatile organic compounds) stellt eine bislang unbekannte Variable dar. Ob dieser Effekt Einfluss auf die Bestimmung von Propofol im Atemgas nimmt, muss in weiteren Studien untersucht werden. Anzunehmen ist, dass in den üblichen Mikrofiltern durchaus Propofolmoleküle anhaften. Die zu analysierende Atemluft wurde in unserer Studie während der Ausatemphase des Patienten direkt am Konnektor des Endotrachealtubus,

bzw. der Larynxmaske abgesaugt, also noch bevor die Luft durch den Beatmungsfilter geleitet werden konnte. Daher dürfte ein Einfluss durch verunreinigte Beatmungsfilter in unserer Studie wahrscheinlich vernachlässigbar sein.

Nicht zuletzt darf man aber gespannt sein, was die technische Fortentwicklung noch bereithält. Neue Lasermessverfahren könnten in baldiger Zukunft das waschmaschinengroße Massenspektrometer auf Streichholzschachtelgröße schrumpfen lassen. Als Bauteil in einem Beatmungsgerät könnte diese Entwicklung alsbald die routinemäßige Messung von Propofol im Atemgas ermöglichen und sich die Propofol-MAK etablieren.

Zusammenfassung

Ein wichtiges Ziel einer jeden Allgemeinanästhesie ist die sichere Ausschaltung des Bewusstseins während des operativen Eingriffs. Als hypnotisierendes Medikament steht neben den volatilen Anästhetika das heutzutage sehr gebräuchliche Propofol zur Verfügung. Im Gegensatz zu den volatilen Anästhetika, steht für Propofol kein valides Instrument zur Verfügung, um die Tiefe der Narkose und die Konzentrationen des Anästhetikums im Patienten zu überwachen. Die Propofoldosierung erfolgt gewöhnlich gewichtsadaptiert in Verbindung mit der klinischen Erfahrung des Anästhesisten. Propofol hat in vielerlei Hinsicht positive Eigenschaften, wie angenehmes Einschlafen und Aufwachen, angenehme Träume und ein geringeres Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen. Propofol wird daher von Anästhesisten oft bevorzugt.

Aufgrund seiner besonderen physiko-chemischen Eigenschaften geht Propofol nach intravenöser Verabreichung über die Lungenstrombahn in minimalen Konzentrationen (wenige ppb) nach Passage der alveolo-kapillären Membran in die Ausatemluft über und kann dort mit Hilfe von Massenspektrometrierverfahren detektiert werden. Dies könnte analog zum Vorgehen bei der Anwendung volatiler Anästhetika einen Rückschluss auf die Propofolkonzentration im Blutplasma während intravenöser Anästhesie ermöglichen. Dass dies theoretisch möglich ist, konnte unsere Arbeitsgruppe (Hornuss et al.) bereits im Jahre 2007 zeigen. In diesen früheren Arbeiten fand sich ein linearer Zusammenhang zwischen der Propofolkonzentration im Blutplasma und in der Ausatemluft. Der lineare Zusammenhang galt jedoch nur für Zeitpunkte stabiler Plasmaspiegel; rasche Konzentrationsänderungen des Anästhetikums, wie z.B. bei der Narkoseeinleitung, wurden in den bisherigen Studien nicht untersucht. Ein rasches Ansprechen der Propofolkonzentration in der Ausatemluft als Folge einer Veränderung der Plasmakonzentration ist jedoch für die Verwendung der Methode zur Überwachung der Anästhesiewirkung von entscheidender Bedeutung, denn andernfalls ist eine frühe Detektion einer drohenden Über- oder Unterdosierung von Propofol nicht möglich.

In der vorliegenden Arbeit wurde der zeitliche Verlauf der Propofol-konzentrationen in der Ausatemluft in Relation zum zentralen Propofoleffekt während Narkoseeinleitungen untersucht. Als Parameter für den zentralen Propofoleffekt (Narkosetiefe) diente dabei das prozessierte EEG (BIS). Primäres Ziel der Studie war, den Zeitverlauf der Propofolkonzentration im Atemgas mittels eines IMR-MS während Narkoseeinleitungen zu untersuchen. Dazu bestimmten wir die Zeit zwischen der Injektion des Medikaments in die venöse Blutbahn und dem erstmaligen Auftreten eines Propofol-Atemgassignals. Des Weiteren untersuchten wir, ob Propofol-Atemgasmessungen zur Abschätzung des zentralen Propofoleffekts geeignet sein könnten.

Wir untersuchten insgesamt 65 Patienten (22 männlich / 43 weiblich), wovon 36 gynäkologischen, 24 urologischen und 5 neurochirurgischen Routineeingriffen unterzogen wurden. Aus diesem Patientenkollektiv wurden 3 Studiengruppen gebildet: 24 Patienten der Gruppe 1 erhielten zur Narkoseeinleitung einen Propofol-Bolus von 2,0 mg pro Kilogramm Körpergewicht, 22 Patienten der Gruppe 2 einen Propofol-Bolus von 2,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht. In der Gruppe 3 erfolgte bei 19 Patienten die Propofol-Verabreichung über eine TCI-Pumpe (target controlled infusion) mit einer Plasma-Zielkonzentration von 6 µg/ml.

Unsere Untersuchungen konnten zeigen, dass Propofol in der Ausatemluft innerhalb von Sekunden nach Injektion des Medikaments in die periphere Blutbahn detektiert werden kann (Gruppe 1: 41 ± 21 s; Gruppe 2: 43 ± 21 s; Gruppe 3: 56 ± 20 s). Die Propofolkonzentration im Atemgas stieg während der Einleitung der Narkose rasch an, wobei der zeitliche Verlauf von Dosis und Applikationsgeschwindigkeit (Bolusgabe vs. TCI) abhängig ist. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Messung von Propofol im Atemgas einen Anstieg der Propofol-Plasmaspiegel ausreichend schnell genug erfassen kann, um für eine Überwachung der Narkosewirkung zuverlässige Ergebnisse zu liefern.

Der Anstieg der Propofolkonzentrationen im Atemgas war von einem zeitgleichen Abfall der BIS-Werte begleitet. Die Messung von Propofol im Atemgas könnte zur Abschätzung des Propofoleffekts auch während sich rasch verändernder Plasmakonzentrationen genutzt werden und so die Grundlage für die Etablierung einer „Propofol-MAK“ bilden.

Literaturverzeichnis

1. Karger-Decker B, Berndt G. Besiegter Schmerz : Geschichte der Narkose und der Lokalanästhesie. 1. Aufl ed. Leipzig: Koehler und Amelang; 1984.
2. Sahni N, Anand LK, Gombar K, Gombar S. Effect of intraoperative depth of anesthesia on postoperative pain and analgesic requirement: A randomized prospective observer blinded study. Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology 2011;27:500-5.
3. Osterman JE, van der Kolk BA. Awareness during anesthesia and posttraumatic stress disorder. General hospital psychiatry 1998;20:274-81.
4. Samuelsson P, Brudin L, Sandin RH. Late psychological symptoms after awareness among consecutively included surgical patients. Anesthesiology 2007;106:26-32.
5. Eger EI, 2nd, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. Anesthesiology 1965;26:756-63.
6. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. N Engl J Med 2004;350:2441-51.
7. Schelling G, Hauer D, Azad SC, et al. Effects of general anesthesia on anandamide blood levels in humans. Anesthesiology 2006;104:273-7.
8. Westphal K, Byhahn C, Strouhal U, Wilke HJ, Lischke V, Behne M. Exposure of recovery room personnel to inhalation anesthetics. Anaesthesiol Reanim 1998;23:157-60.
9. Smajic J, Praso M, Hodzic M, et al. Assessment of depth of anesthesia: PRST score versus bispectral index. Medicinski arhiv 2011;65:216-20.
10. Daunderer M, Schwender D. Depth of anesthesia, awareness and EEG. Anaesthesist 2001;50:231-41.
11. Harrison G, Critchley A, Mayhew C, Thompson J. Real-time breath monitoring of propofol and its volatile metabolites during surgery using

- a novel mass spectrometric technique: a feasibility study. *Br J Anaesth* 2003;91:797-9.
12. Hornuss C, Praun S, Villinger J, et al. Real-time monitoring of propofol in expired air in humans undergoing total intravenous anesthesia. *Anesthesiology* 2007;106:665-74.
 13. Grossherr M, A H, L D, BW I, H G. Continuous Monitoring of Propofol Concentration in Breathing Gas – New Insights in the Lung's Role. *ASA Annual Meeting New Yor* 2007 2007.
 14. Takita A, Masui K, Kazama T. On-line monitoring of end-tidal propofol concentration in anesthetized patients. *Anesthesiology* 2007;106:659-64.
 15. Grossherr M, Hengstenberg A, Dibbelt L, et al. Blood gas partition coefficient and pulmonary extraction ratio for propofol in goats and pigs. *Xenobiotica* 2009;39:782-7.
 16. Kent CD, Domino KB. Depth of anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:782-7.
 17. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1757-63.
 18. Ament R. Origin of the ASA classification. *Anesthesiology* 1979;51:179.
 19. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *BrJ Anaesth* 1991;67:41-8.
 20. Apfel C, Korttila K, Abdalla M, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004;350:2441-51.
 21. Myles P, Leslie K, Forbes A. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008;359:428-9; author reply 30-1.
 22. Avidan MS, Mashour GA, Glick DB. Prevention of awareness during general anesthesia. *F1000 medicine reports* 2009;1.
 23. Sigl J, Chamoun N. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994;10:392-404.
 24. Hornuss C, Dolch ME, Janitza S, et al. Determination of breath isoprene allows the identification of the expiratory fraction of the propofol breath signal during real-time propofol breath monitoring. *J Clin Monit Comput* 2013.

25. Reinhold P, Kraus G, Schluter E. Propofol for anesthesia and short-term sedation. The final word on use in children under three years. *Anaesthesist* 1998;47:229-37.
26. Kanto J, Gepts E. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clinical pharmacokinetics* 1989;17:308-26.
27. Boer F. Drug handling by the lungs. *Br J Anaesth* 2003;91:50-60.
28. Barakat AR, Sutcliffe N, Schwab M. Effect site concentration during propofol TCI sedation: a comparison of sedation score with two pharmacokinetic models. *Anaesthesia* 2007;62:661-6.
29. Myles PS, Leslie K, Forbes A. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008;359:428-9; author reply 30-1.
30. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008;358:1097-108.
31. Lysakowski C, Elia N, Czarnetzki C, et al. Bispectral and spectral entropy indices at propofol-induced loss of consciousness in young and elderly patients. *Br J Anaesth* 2009;103:387-93.
32. Davidson AJ, Huang GH, Rebmann CS, Ellery C. Performance of entropy and Bispectral Index as measures of anaesthesia effect in children of different ages. *Br J Anaesth* 2005;95:674-9.
33. Tribl G, Howorka K, Heger G, Anderer P, Thoma H, Zeitlhofer J. EEG topography during insulin-induced hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur Neurol* 1996;36:303-9.
34. Bjorgaas M, Sand T, Vik T, Jorde R. Quantitative EEG during controlled hypoglycaemia in diabetic and non-diabetic children. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 1998;15:30-7.
35. Narayanaswamy M. Decrease in Bispectral Index while correcting hyperglycemia and an increase in Bispectral Index with correction of hypoglycemia. *Anesth Analg* 2009;109:995.
36. Vivien B, Langeron O, Riou B. Increase in bispectral index (BIS) while correcting a severe hypoglycemia. *Anesth Analg* 2002;95:1824-5.
37. Auyong DB, Klein SM, Gan TJ, Roche AM, Olson D, Habib AS. Processed electroencephalogram during donation after cardiac death. *Anesth Analg* 2010;110:1428-32.

38. Struys MM, Coppens MJ, De NN, et al. Influence of administration rate on propofol plasma-effect site equilibration. *Anesthesiology* 2007;107:386-96.
39. Hengstenberg A, Grossherr M, Meier T, Dibbelt L, Gehring H. Continuous real-time monitoring of propofol in breathing gas during anesthesia. *Anesthesiology* 2006.
40. Miekisch W, Fuchs P, Kamysek S, Neumann C, Schubert JK. Assessment of propofol concentrations in human breath and blood by means of HS-SPME-GC-MS. *Clin Chim Acta* 2008;395:32-7.
41. Pinsky MR. Heart lung interactions during mechanical ventilation. *Current opinion in critical care* 2012;18:256-60.
42. Sommer N, Dietrich A, Schermuly RT, et al. Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms. *Eur Respir J* 2008;32:1639-51.
43. Propofol causes cardiovascular depression. *Anesthesiology* 1990;72:393-6.
44. Bruhn J, Schumacher PM, Bouillon TW. Effect compartment equilibration and time-to-peak effect. Importance of a pharmacokinetic-pharmacodynamic principle for the daily clinical practice. *Anaesthesist* 2005;54:1021-31.
45. Grossherr M, Hengstenberg A, Meier T, et al. Propofol concentration in exhaled air and arterial plasma in mechanically ventilated patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2009;102:608-13.
46. Kamysek S, Fuchs P, Schwoebel H, et al. Drug detection in breath: effects of pulmonary blood flow and cardiac output on propofol exhalation. *Analytical and bioanalytical chemistry* 2011;401:2093-102.
47. Upton RN, Ludbrook G. A physiologically based, recirculatory model of the kinetics and dynamics of propofol in man. *Anesthesiology* 2005;103:344-52.
48. Kazama T, Ikeda K, Morita K, Ikeda T, Kikura M, Sato S. Relation between initial blood distribution volume and propofol induction dose requirement. *Anesthesiology* 2001;94:205-10.
49. Conway DH, Hasan SK, Simpson ME. Target-controlled propofol requirements at induction of anaesthesia: effect of remifentanyl and midazolam. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:580-4.

50. Xu CY, Wu XM, Jiang JY, Lu W. Effect of remifentanil on propofol pharmacokinetics with target controlled infusion in elderly patients. *Beijing da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Peking University Health sciences* 2010;42:734-8.
51. Fisher DM. Take it to the limit (one more time). *Anesthesiology* 2007;107:367-8.
52. Masui K, Upton RN, Doufas AG, et al. The Performance of Compartmental and Physiologically Based Recirculatory Pharmacokinetic Models for Propofol: A Comparison Using Bolus, Continuous, and Target-Controlled Infusion Data. *Anesth Analg* 2009.

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Tab 1.	Geschlechterverteilung der einzelnen Gruppen	15
Tab 2.	Mittleres Alter und Standardabweichung der einzelnen Gruppen	15
Tab 3.	Übersicht über die Ergebnisse in den Gruppen (Mittelwert \pm Standardabweichung).	29

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Konzentrations-Effekt-Beziehung aus pharmakokinetischer/-dynamischer Sicht.	8
Abb. 2	Verteilung von Propofol nach Applikation.	11
Abb. 3	Molekülstruktur von 2,6- Diisopropylphenol (Propofol)	18
Abb. 4	Ionen-Molekül-Reaktion Massenspektrometer	19
Abb. 5	Reaktionsgleichung	21
Abb. 6	Aufbau des IMR-MS	22
Abb. 7	Patient in intraoperativer Situation mit aufgeklebter BIS-Elektrode	25
Abb. 8	Zeitlicher Verlauf von end-expiratorischem Propofol nach 2,0 mg/kg Propofolbolus	31
Abb. 9	Zeitlicher Verlauf des BIS nach 2,0 mg/kg Propofolbolus	31
Abb. 10	Verlauf von BIS und end-expiratorischem Propofol nach 2,0 mg/kg Propofolbolus	32
Abb. 11	Zeitlicher Verlauf von end-expiratorischem Propofol nach 2,5 mg/kg Propofolbolus	33
Abb. 12	Zeitlicher Verlauf des BIS nach 2,5 mg/kg Propofolbolus	33
Abb. 13	Verlauf von BIS und end-expiratorischem Propofol nach 2,5 mg/kg Propofolbolus	34
Abb. 14	Zeitlicher Verlauf von end-expiratorischem Propofol nach TCI-Narkoseeinleitung	35
Abb. 15	Zeitlicher Verlauf des BIS nach TCI-Narkoseeinleitung	35
Abb. 16	Verlauf von BIS und end-expiratorischem Propofol bei TCI-Narkoseeinleitung	36

Danksagung

Ein herzlicher Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Gustav Schelling für die freundliche Überlassung des Themas und die immerzu herzlichen und aufmunternden Worte, die mich gerade in der Phase des Stillstands zu neuem Schaffensdrang bewegt haben.

Besonders danken möchte ich aber vor allem Herrn Dr. Cyrill Hornuß, der mir es ermöglicht hat, die Messungen durchzuführen, der mir als Betreuer stets mit Ratschlägen den richtigen Weg gezeigt und mir beim Verfassen dieser Arbeit wichtige Hinweise und Verbesserungsvorschläge aufgezeigt hat.

Ich danke Herrn Dr. Siegfried Praun der Firma V&F Medical für die Überlassung der technischen Dokumente des Massenspektrometers, ohne die die Beschreibung der einzelnen Vorgänge in dem komplexen Gerät für einen Nicht-Physiker wie mich eine hohe Hürde dargestellt hätte.

Großer Dank gebührt meiner Familie, insbesondere meiner Frau Dorothea, für die viele Geduld und den großen Rückhalt während meines Medizinstudiums und der Erstellung dieser Dissertation.

Nicht zuletzt gilt es auch den vielen Beteiligten im OP und im Labor, die mich in ihrer jeweiligen Funktion tatkräftig unterstützt haben, herzlich Danke zu sagen. Ohne eine solche Teamleistung ist ein erfolgreiches Arbeiten kaum möglich.